

# Certolizumab a léčba revmatoidní artritidy

Jan Zeman

Oddělení klinické farmakologie FN Plzeň

Revmatoidní artritida (RA) je chronické zánětlivé autoimunitní kloubní onemocnění s častými systémovými projevy. Zavedení biologické léčby RA znamená velký pokrok, tato léčba zasahuje již cíleněji do patogeneze onemocnění. Certolizumab pegol je nová humanizovaná monoklonální protilátka proti prozánětlivému cytokinu TNF-alfa. Na rozdíl od ostatních preparátů neobsahuje Fc část imunoglobulinu – obsahuje pouze Fab na který jsou navázány 2 molekuly polyetylenglykolu. V klinických studiích prokázal účinnost jak v monoterapii, tak i v kombinaci s metotrexátem. Certolizumab je dalším přínosem pro pacienty s RA, jeho struktura odlišná od ostatních anti-TNF preparátů se může ukázat výhodná v distribuci a účinku a v pravděpodobně nižší imunogenicitě. Neexistuje přímé srovnání anti TNF preparátů, ale některá nepřímá srovnání ukazují na možnost rizika vyššího výskytu vážných infekcí při léčbě certolizumabem, ačkoli celkový počet je relativně malý.

**Klíčová slova:** revmatoidní artritida, biologická léčba, certolizumab.

## Certolizumab and treatment of rheumatoid arthritis

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory autoimmune disease with frequent systemic manifestations. The introduction of biological therapy of RA is a great progress. This treatment targets directly the pathogenesis of this disease. Certolizumab pegol is a novel humanized monoclonal antibody that neutralizes tumor necrosis factor alfa (TNF-alfa). In contrast to other drugs it does not contain a Fc fragment of immunoglobuline – it consists of a Fab fragment conjugated with two molecules of a polyethylene glycol. In clinical trials, effectivity of this drug was proved both as monotherapy and in combination with methotrexate. Certolizumab brings benefit for patients with RA. Its structure different to other anti- TNF drugs can show to be profitable in distribution, effectivity and probably in lower immunogenicity. Head-to-head comparison of anti TNF does not exist but some indirect comparisons reflect that certolizumab is associated with higher risk of serious infections although the overall numbers are relatively small.

**Key words:** rheumatoid arthritis, biological therapy, certolizumab.

Klin. farmakol. farm. 2011; 25(2): 76–78

## Léčba revmatoidní artritidy dle současných doporučení České reumatologické společnosti

Zavedení tzv. biologické léčby znamená velký pokrok v léčbě revmatoidní artritidy i dalších reumatologických onemocnění. Jde o imunologickou léčbu, která zasahuje již cíleněji do patogeneze onemocnění.

Základem léčby revmatoidní artritidy jsou zatím stále chorobu modifikující léky (DMARD), z nichž lékem první volby je metotrexát (MTX). Důkazy účinnosti mají dále leflunomid, salazopyrin a soli zlata, ostatní DMARD se používají méně často – antimalarika jen u lehčích forem.

Při nedostatečném efektu metotrexátu lze použít kombinovanou léčbu přidáním leflunomidu, event. cyklosporinu, což je v současné době doporučováno jen u pacientů s nepřítomností negativních prognostických ukazatelů. U pacientů s přítomností negativních prognostických ukazatelů (ukazatelů těžšího průběhu choroby) je při selhání léčby metotrexátem již indikována biologická léčba. Indikací je přetrvávající vysoká aktivita (hodnotí se v intervalu 3–6 měsíců) definovaná jako hodnota indexu DAS 28 vyšší než 3,9 (ukazatel aktivity onemocnění, který se počítá z počtu oteklých kloubů, z počtu bolestivých kloubů,

sedimentace erytrocytů nebo CRP a globálního hodnocení pacientem). Cílem léčby revmatoidní artritidy je remise onemocnění (DAS 28 < 2,6) nebo alespoň dosažení nízké aktivity (DAS 28 < 3,2).

Biologické léky 1. linie jsou preparáty neutralizující prozánětlivý cytokin TNF-alfa – monoklonální protilátky proti TNF-alfa: infliximab (REMICADE), adalimumab (HUMIRA), certolizumab (CIMZIA), golimumab (SIMPONI) a solibilin receptor pro TNF-alfa etanercept (ENBREL), dalším preparátem je blokátor receptoru pro interleukin 6 tocilizumab (ROACTEMRA).

Při selhání biologického léku první linie je možné podat jiný anti TNF preparát nebo tocilizumab a/nebo použít biologický lék 2. linie – rituximab (MABTHERA), což je monoklonální protilátka proti povrchové molekule B lymfocytů CD 20 nebo abatacept (ORENCIA), blokátor kostimulace aktivity T lymfocytů (1).

V léčbě revmatoidní artritidy jsou dále používána nesteroidní antirevmatika, ty mají ale

jen symptomatický účinek. Dále jsou používány kortikoidy, které slouží k rychlému snížení zánětlivé aktivity, často jsou podávány jako přemostující léky do nástupu účinku DMARD. Vzhledem k nežádoucím účinkům by ale měly být podávány co nejkratší dobu a v co nejnižších dávkách. Přesto u některých pacientů je nutné dlouhodobé podávání kortikoidů v nízké dávce.

Součástí komplexní léčby revmatoidní artritidy je prevence a léčba osteoporózy, prevence a léčba předčasné aterosklerózy, rehabilitační léčba, edukace o onemocnění, motivace k pravidelnému cvičení, doporučení režimových opatření – zejména vhodnosti dostatku pohybové aktivity, edukace o zdravé výživě a nutnosti nekouření.

## Stručná etiopatogeneze revmatoidní artritidy

Revmatoidní artritida je chronické zánětlivé autoimunitní kloubní onemocnění s častými systémovými projevy.

### Tabulka 1. Volba preparátu

|                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. linie – anti-TNF (etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab) nebo tocilizumab           |
| 2. linie (rituximab, abatacept)                                                                              |
| V případě selhání 1. anti TNF preparátu je možné užít 2. anti TNF, tocilizumab nebo biologický lék 2. linie. |
| Pozn. – v USA a některých zemích EU má již i abatacept statut léku první linie po selhání DMARD              |

Etiologie je neznámá, ale nepochybná je genetická predispozice – některé podtypy HLA-DR4 a HLA DR1 obsahují takzvaný sdílený epitop, který se vyskytuje až u 80 % pacientů s revmatoidní artritidou. Jedná se o krátký úsek se shodnou aminokyselinovou sekvencí ve třetí hypervariabilní oblasti jinak zcela rozdílných beta řetězců HLA-DR molekul. Sdílený epitop je součástí vazebného místa HLA molekuly a je zřejmě nezbytný k prezentaci „artritogenních“ peptidů T-lymfocytům s následným spuštěním imunopatologické reakce. Sdílený epitop umožňuje prezentaci specificky změněných takzvaných citrulinovaných peptidů, což způsobí imunopatologickou reakci s tvorbou protilátek proti citrulinovaným peptidům (a-CCP) a právě přítomnost těchto protilátek je spojena s prognosticky závažnější formou revmatoidní artritidy (2). Ke vzniku revmatoidní artritidy je pravděpodobně zapotřebí i vliv faktorů zevního prostředí, za rizikové faktory se považuje kouření, stres a infekce. Kouření je nepochybný rizikový faktor pro vznik revmatoidní artritidy, to bylo potvrzeno v posledních letech. Bylo prokázáno, že kouření podporuje tvorbu citrulinovaných peptidů a zvyšuje riziko vzniku anti-CCP pozitivní revmatoidní artritidy u geneticky predisponovaných pacientů s přítomností výše popsaného sdíleného epitopu.

Při vzniku revmatoidní artritidy dochází po počáteční aktivaci imunitního systému k infiltraci synovie zánětlivými buňkami (T a B lymfocyty, aktivované makrofágy...) s produkcí prozánětlivých cytokinů (TNF-alfa, interleukin 6, interleukin 1...) a autoprotilátek. Dochází k přeměně synovie na vaskularizovanou granulační tkáň (panus). Buňky panu produkují proteolytické enzymy, které se účastní na destrukci tkáně, panus proliferuje a přerůstá přes chrupavku do subchondrální kosti, dochází k rozvoji erozí chrupavky a kosti, postižení též vazů a šlach. Buňky imunitního systému jsou schopné produkovat i protizánětlivé cytokiny, ale u nemocných revmatoidní artritidou převažují prozánětlivé cytokiny. Klíčovou roli mezi prozánětlivými cytokiny má TNF-alfa, který stimuluje kaskádu dalších prozánětlivých látek. Z biologických léků neutralizujících TNF-alfa se v současné době zavádí do léčby revmatoidní artritidy další monoklonální protilátka proti TNF – certolizumab pegol.

### Certolizumab pegol

Certolizumab je nová monoklonální protilátka proti TNF-alfa. Na rozdíl od ostatních preparátů neobsahuje Fc část imunoglobulinu – obsahuje pouze Fab fragment humanizované

monoklonální protilátky proti TNF-alfa, na který jsou navázány 2 molekuly polyetylen glykolu (obrázek 1). Tato vazba zajistí prodloužení biologického poločasu na cca 14 dnů a pravděpodobně přispívá k jeho preferenční distribuci v zánětlivě změněné tkáni (3). Certolizumab neutralizuje solubilní i membránový TNF. Protože neobsahuje Fc část, neaktivuje komplement, nepůsobí degranulaci neutrofilů a nevyvolává buňkami nebo protilátkami zprostředkovanou cytotoxicitu a nepůsobuje apoptózu aktivovaných imunitních buněk. Certolizumab pegol je indikován v kombinaci s metotrexátem (MTX) v léčbě středně závažné až závažné formy aktivní revmatoidní artritidy u dospělých pacientů, kteří mají nedostatečnou odpověď na léčbu chorobu modifikujícími léky včetně MTX. Lze jej podat i v monoterapii při intoleranci nebo kontraindikaci MTX. Jeho indikace se výhledově zřejmě ještě rozšíří, zatím je prokázána účinnost i u Crohnovy choroby (indikace je schválena v USA a dalších zemích).

Účinnost v léčbě revmatoidní artritidy a bezpečnost léčby byla hodnocena v několika studiích, byly provedeny 3 zásadní studie:

1. Studie FAST4WARD (4) potvrdila účinnost monoterapie certolizumabem, kdy došlo k významnému snížení aktivity onemocnění a k funkčnímu zlepšení.
2. Studie RAPID 1 (5, 7) prokázala účinnost přidaného certolizumabu k metotrexátu u pacientů s nedostatečným efektem samotného metotrexátu – došlo k významné odpovědi klinické, funkční i radiologické.
3. Studie RAPID 2 (6) potvrdila účinnost kombinace certolizumabu s metotrexátem oproti monoterapii MTX u časné revmatoidní

artritidy – podobně jako v RAPID 1 došlo k významné odpovědi klinické, radiologické i funkční.

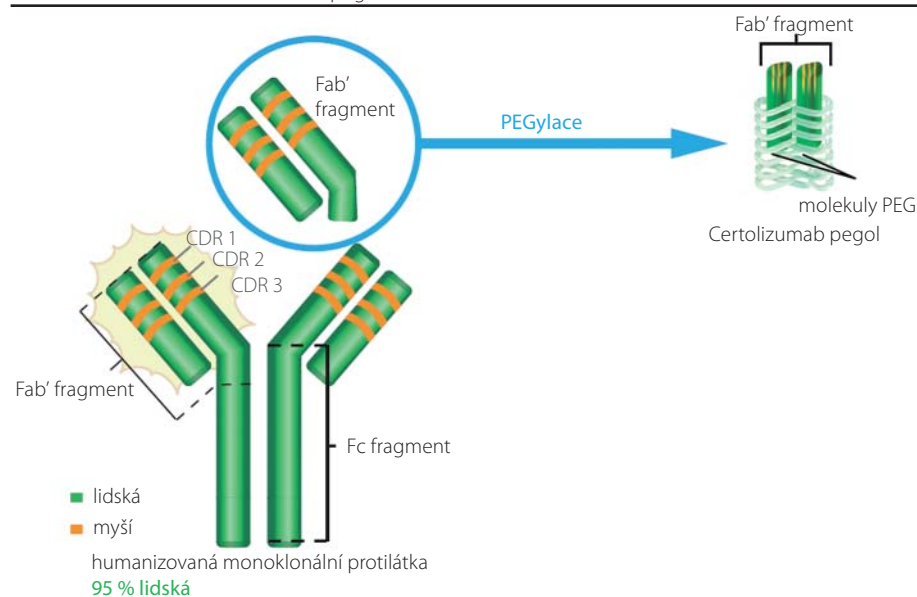
Nežádoucí účinky byly v klinických hodnoceních obdobné jako u ostatních anti-TNF preparátů (viz též srovnání jednotlivých anti TNF), jde o infekční komplikace, zejména možnost reaktivace hepatitidy B a tuberkulózy. Proto je před zahájením léčby nutné, podobně jako u ostatních anti-TNF, vyšetřit sérologii hepatitidy B a vyloučit latentní TBC (plicní vyšetření včetně rtg plic, tuberkulinový test a vyšetření Quantiferonu).

Certolizumab se podává subkutánně, kdy biologická dostupnost dosahuje 85 % a je ovlivněna eventuelní přítomností protilátek proti certolizumabu, které se vytvářejí u malého procenta pacientů. Doporučená dávka u revmatoidní artritidy je 400 mg s.c. (ve 2 denních dávkách po 200 mg) v týdnu 0, 2 a 4 a dále 200 mg po 2 týdnech.

### Srovnání jednotlivých anti TNF preparátů

Zatím nebyly provedeny přímé studie ke srovnání jednotlivých anti TNF preparátů, proto je doporučováno považovat anti TNF preparáty za rovnocenné. Přesto se ukazují některé rozdíly v účinnosti a bezpečnosti mezi jednotlivými anti TNF. Cenné doplňkové informace lze získat z otevřených studií, extenzí a z registrů biologické léčby. Data z českého registru ATTRA ukazují některé rozdíly při porovnání adalimumabu, infliximabu a etanerceptu – etanercept vykazuje vyšší schopnost dosažení remise a také doba k dosažení remise je nejkratší u eta-

**Obrázek 1.** Struktura certolizumab pegolu



nerceptu oproti ostatním dvěma preparátům, současně etanercept vykazuje i nejdelší dobu přežívání na léčbě (jak dlouho pacient vydrží na léčbě). To potvrzují i data např. z dánského registru DANBIO nebo z lombardského registru LOHREN. Etanercept má i nejlepší index LUNDEX (určuje procento pacientů, kteří přežívají na léčbě a současně na ni vykazují dobrou a střední odpověď). U výskytu vážných infekcí dle prof. Vencovského není rozdíl mezi jednotlivými anti TNF, ale ve výskytu TBC rozdíly jsou, výskyt TBC je častější u protilátek zejména u infliximabu ve srovnání se solubilním receptorem etanerceptem. Výskyt solidních nádorů není zvýšen, je zvýšený výskyt lymfomů – zde je ale velmi obtížné hodnocení, protože riziko lymfomů je vyšší obecně u pacientů s revmatoidní artritidou a závisí na aktivitě onemocnění a biologická léčba je indikována právě u vysoké aktivity. Data z francouzského registru ukazují asi 2,4x vyšší riziko lymfomů oproti kontrolní populaci, je ale rozdíl mezi monoklonálními protilátkami a solubilním receptorem – riziko vzniku lymfomu při užívání etanerceptu nebylo zvýšené (9).

Zajímavé jsou výsledky nedávné EBM review autorů Singha, Wellse, Christensena (9).

Byly hodnoceny vedlejší účinky biologik používaných v léčbě revmatoidní artritidy i dalších onemocnění – anti TNF preparáty (etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab), antagonist IL-1 (anakinra), antagonist IL-6 (tocilizumab), anti-CD28 (abatacept) a anti CD-20 B-lymfocytů (rituximab).

Výsledky ukazují, že existuje vyšší výskyt vedlejších účinků této léčby oproti placebo

a riziko reaktivace TBC. Celkově ale biologika mají pravděpodobně jen malý nebo žádný rozdíl ve výskytu vážných vedlejších účinků proti placebo, pouze léčba certolizumabem byla spojena s vyšším rizikem závažných infekcí, léčba infliximabem s vyšším rizikem vysazení léčby z důvodu nežádoucích účinků. Nepřímá srovnání ukazují, že abatacept a anakinra mají nižší riziko závažných vedlejších účinků než většina ostatních biologik. Ačkoli celkové počty jsou relativně malé, léčba certolizumabem byla spojena s vyšším rizikem vážnějších infekcí oproti etanerceptu, adalimumabu, abataceptu, anakinře, golimumabu, infliximabu a rituximabu, naopak abatacept signifikantně nižším než infliximab a tocilizumab. Abatacept, adalimumab, etanercept a golimumab byly signifikantně méně vysazeny z důvodu vedlejších účinků než infliximab. Závěrem byla zdůrazněna nutnost dalšího výzkumu týkající se dlouhodobé bezpečnosti biologické léčby a porovnání dlouhodobé bezpečnosti léčby u jednotlivých biologik (9).

### Závěr

Možnosti biologické léčby revmatických onemocnění se neustále rozšiřují. Uvedený certolizumab je dalším přínosem pro pacienty s revmatoidní artritidou, jeho struktura odlišná od ostatních anti-TNF preparátů se může ukázat výhodná v distribuci a účinku a v pravděpodobně nižší imunogenicitě.

Současná biologická léčba revmatoidní artritidy je zaměřena na extracelulární cytokiny nebo povrchové molekuly buněk imunitního systému. Další vývoj zřejmě půjde cestou ovlivnění

intracelulárního přenosu signálu od receptoru k jádru buňky. Velmi nadějně se jeví inhibitory nitro-buněčných kináz, zejména inhibitory JAK a SYK kinázy (2).

### Literatura

1. Pavelka K, Vencovský J. Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu revmatoidní artritidy. Česká revmatologie 2010; 4(18): 182–191.
2. Šenolt L. Perspektivy biologické léčby revmatoidní artritidy – nové terapeutické cíle. Farmakoterapie 2009; 6(4): 645–651.
3. Vencovský J. Certolizumab pegol v léčbě revmatoidní artritidy. Remedia 2009; 19: 308–311.
4. Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. Ann Rheum Dis 2009; 68: 805–811.
5. Keystone E, Heijde D, Mason D Jr, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Arthritis Rheum 2008; 58: 3319–3329.
6. Smolen J, Landewé RB, Mease P, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. Ann Rheum Dis 2009; 68: 797–804.
7. Keystone EC, Fleischmann R, Smolen J, et al. Sustained efficacy of certolizumab pegol added to methotrexate (MTX) in the treatment of rheumatoid arthritis (RA): 2-year results from the RAPID 1 trial. Ann Rheum Dis 2009; 68(Suppl 3): 237.
8. Medical Tribune, Ročník VI, Číslo 15, 14. 6. 2010.
9. Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Feb 16; 2: CD008794.

### MUDr. Jan Zeman

Oddělení klinické farmakologie FN Plzeň  
Dr. E. Beneše 13, 305 99 Plzeň-Bory  
jan.zeman128@seznam.cz